

USSR Invention Specification SU 1833730 A1  
Method for Treatment of Dystrophy of the Retina

**Summary**

Use: In medicine, specifically in ophthalmology, and it can be used for treatment of dystrophy of the retina. Essence: For treatment of dystrophy of the retina, a group of preparations of  $\alpha$ -tocopherol acetate, ascorutin, lipoic and glutamic acids, methylmethionine and an infusion of *Astragalus pubiliflorus* is used as a function of the indices of the physiological antioxidant system. Positive effect: The method leads to improvement and stabilization of visual functions in patients with dystrophy of the retina.



СОЮЗ СОВЕТСКИХ  
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ  
РЕСПУБЛИК

(19) SU (11) 1833730 A1

(51)5 A 61 F 9/00

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ  
ВЕДОМСТВО СССР  
(ГОСПАТЕНТ СССР)

БИБЛИОГРАФИЧЕСКАЯ  
ПАТЕНТО-ТЕХНИЧЕСКАЯ  
БИБЛИОТЕКА

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

1

(21) 4882447/14

(22) 14.11.90

(46) 15.08.93. Бюл. № 30

(71) Одесский медицинский институт  
им. Н.И. Пирогова

(72) А.М. Солдатова и О.Н. Воскресенский

(56) Е.А. Егорова и др. Результаты исследо-  
вания антиоксиданта эмоксинина в клинике  
глазных болезней. М.: Медицина, 1989, № 5,  
с. 52 – 50.

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ДИСТРОФИИ СЕТ-  
ЧАТКИ

2

(57) Использование: в медицине, а именно в  
офтальмологии, и может быть использовано  
для лечения дистрофии сетчатки. Сущность:  
для лечения дистрофии сетчатки использу-  
ют комплекс препаратов  $\alpha$ -токоферол аце-  
тат, аскорутин, липоловую и глутаминовую  
кислоты, метилметионин и настой астрагала  
шерстицветкового в зависимости от показа-  
телей физиологической антиоксидантной  
системы. Положительный эффект: способ  
приводит к улучшению и стабилизации зри-  
тельных функций у больных дистрофией сет-  
чатки. 1 табл.

Изобретение относится к медицине и  
может быть использовано для лечения дис-  
трофии сетчатки.

Целью настоящего изобретения является  
улучшение и стабилизация зрительных  
функций глаза у больных дистрофией сет-  
чатки.

Цель достигается путем применения антиоксидантов, отличающегося тем, что, с целью улучшения и стабилизации зрительных функций, одновременно определяют показатели физиологической антиоксидантной системы, перекисную резистентность эритроцитов, содержание малонового диальдегида, активность глутатионпероксидазы в эритроцитах и плазме крови больных и при возрастании перекисного гемолиза эритроцитов выше 50% от нормы, малонового диальдегида выше 30% от нормы при нормальных значениях активности глутатионпероксидазы назначают прямые антиоксиданты:  $\alpha$ -токоферол-ацетат 100 мг и аскорутин 0,3 г в сутки, а в случае снижения

активности глутатионпероксидазы более чем на 30% от нормы при возрастании уровня малонового диальдегида выше 30% от нормы и нормальном показателе перекисной резистентности эритроцитов применяют непрямые антиоксиданты в суточной дозе: метилметионин – 0,3 г, липоловая кислота – 0,075 г, глутаминовая кислота – 1,5 г; при повышении перекисного гемолиза эритроцитов более чем на 50% от нормы, а содержания малонового диальдегида более чем на 30% от нормы и снижении активности глутатионпероксидазы более чем на 30% от нормы назначают комплекс прямых и непрямых антиоксидантов в суточной дозе:  $\alpha$ -токоферол ацетат – 100 мг, аскорутин – 0,3 г, метилметионин – 0,3 г, липоловая кислота – 0,075 г, глутаминовая кислота – 1,5 г и настой травы астрагала шерстицветкового по 1–2 столовой ложке 3 раза в день.

Способ осуществляется следующим об-  
разом.

(19) SU  
(11) 1833730 A1

У больного определяют перекисную резистентность эритроцитов, содержание малонового диальдегида и активность глутатионпероксидазы в эритроцитах и плазме крови.

Перекисный гемолиз эритроцитов характеризует уровень содержания прямых антиоксидантов, особенно, токоферола, в организме. Активность глутатионпероксидазы позволяет оценить состояние ферментативного звена антирадикальной защиты организма. Малоновый диальдегид накапливается на поздних этапах свободнорадикального окисления и может служить интегральным показателем состояния всей антиоксидантной системы организма.

Перекисный гемолиз эритроцитов у 50 здоровых лиц контрольной группы составлял в среднем  $6,7 \pm 0,51\%$  с крайними значениями 4–10%, т.е. повышение гемолиза эритроцитов более чем на 50% от нормы (выше 10%) указывает на снижение перекисной резистентности эритроцитов.

Активность глутатионпероксидазы в контрольной группе здоровых лиц в эритроцитах колебалось от 20 до 35 мкмоль/с/г, составляя в среднем –  $26,7 \pm 1,33$ , в плазме – от 9 до 17, в среднем –  $12,7 \pm 0,93$  мкмоль/с/г. Таким образом, о снижении активности глутатионпероксидазы можно говорить при уменьшении ее значения на 30% от нормы.

Содержание малонового диальдегида у здоровых лиц составляло в среднем в эритроцитах  $50,6 \pm 1,52$  с крайними значениями от 35 до 65 мкмоль/мл эритроцитной массы, в плазме крови –  $37,9 \pm 1,03$  при колебаниях от 25 до 50 мкмоль/мл, т.е. отклонением от нормы является увеличение содержания малонового диальдегида более чем на 30% от средней его величины в контрольной группе. Полученные нами цифровые значения биохимических показателей в крови здоровых лиц согласуются с литературными данными.

При перекисном гемолизе эритроцитов выше 10% (более чем на 50% от нормы) назначают  $\alpha$ -токоферол ацетат 100 мг и аскорутин 0,3 г в сутки в течение месяца. Аскорбиновая кислота и рутин восстанавливают промежуточный продукт окисления токоферола  $\alpha$ -токофероксид в  $\alpha$ -токоферол и усиливают его антиоксидантное действие.

При повышении содержания малонового диальдегида на 30% от нормы и нормальному или незначительно повышенном показателе перекисной резистентности эритроцитов нужно думать о недостаточно-

сти глутатионового звена антиоксидантной защиты. При этом назначают в течение месяца метилметионин по 0,3 г, липоевую кислоту по 0,075 г, глутаминовую кислоту по 1,5 г в сутки. Метионин – незаменимая серосодержащая кислота – превращается в цистеин и цистин, которые входят в состав белков, активных центров ферментов и ряда гормонов, а также служат предшественниками глутатиона, коэнзима А и некоторых других биологически активных сероорганических соединений. Эти биомолекулы, включающие Н-группы, обеспечивают функционирование одного из основных механизмов антиоксидантной системы. Метилметионин как донатор метильных групп участвует также в синтезе фосфолипидов. Кроме того, он участвует в выведении из организма как активных радикалов, так и избытка радикалов биоокислителей. Назначение внутрь метионина и глутаминовой кислоты способствует повышению в тканях глутатиона. Выраженными антиоксидантными свойствами обладает также липоевая кислота, которая участвует в процессе биологического окисления в липидном и углеводном обмене в качестве кофермента коэнзима А. Под влиянием липоевой кислоты увеличивается фонд НАДН, что способствует восстановлению окисленного глутатиона.

Значительное, более чем на 50% от нормы, повышение содержания малонового диальдегида и перекисного гемолиза эритроцитов и снижение активности глутатионпероксидазы более чем на 30% свидетельствует и о недостаточности прямых антиоксидантов, и о снижении функционирования ферментативного звена антиоксидантной системы организма. В этом случае назначается комплекс прямых и непрямых антиоксидантов в суточной дозе:  $\alpha$ -токоферол ацетат – 100 мг, аскорутин – 0,3 г, метилметионин – 0,3 г, липоевая кислота – 0,075 г, глутаминовая кислота – 1,5 г.

Однако, стимуляция синтеза и восстановления глутатиона не может дать существенного эффекта при недостаточности в организме селена, который является компонентом глутатионпероксидазы. Известно, что добавление селена тормозит накопление липоперекисей в тканях, повышает электрическую активность сетчатки в условиях индуцированного перекисного окисления. В связи с вышесказанным в последний комплекс включается также селенсодержащий препарат – настой травы астрагала шерстицветкового по 1 ст.л. 3 раза в день. Настой готовят из расчета 10 г травы на 200 г воды.

Таким образом, назначение комбинированной антиоксидантной терапии базируется на следующих принципах:

1. Приоритетном использовании природных антиоксидантов как лишенных побочных эффектов.

2. Применением как липидорастворимых, так и гидрофильных антиоксидантов в связи с системностью ингибиования СРО в тканях.

3. Учетом клинико-bioхимического варианта течения заболевания и обеспеченности разными компонентами антиоксидантной системы.

Описанный метод лечения применен 27 больным склеротической макулодистрофией. Каждый из них на протяжении 2-х лет 2-3 раза в год получал комплексное лечение антиоксидантами с учетом клинико-биохимических показателей и сезона года (местно больные получали ультразвук или фотостимуляцию). Контролем являлись 10 больных, получавших идентичное местное лечение и вит. Е (как в прототипе), и 10 больных, получавших местно ультразвук и внутрь - сосудорасширяющие средства. Данные о сохранности зрительных функций в течение 2 лет и о состоянии физиологической антиоксидантной системы у этих больных после последнего курса лечения представлены в таблице.

Из таблицы видно, что зрительные функции у лиц, регулярно принимающих комплекс антиоксидантов, в течение 2-х лет сохраняются и улучшаются, ухудшение отмечено лишь в 3,7%, тогда среди больных, не принимающих антиоксиданты, ухудшение функций имело место в 60%. При применении только вит.Е, как в прототипе, показатели зрительных функций и состояние ФАС несколько хуже, чем при использовании комплекса антиоксидантов.

После последнего курса лечения с применением комплекса антиоксидантов острота зрения у больных дистрофией сетчатки повысилась с  $0,52 \pm 0,04$  до  $0,74 \pm 0,05$  ( $P < 0,01$ ), а в контрольной группе больных, получавших только вит.Е, с  $0,53 \pm 0,05$  до  $0,62 \pm 0,06$  ( $P < 0,1$ ).

Пример. Больной Попик И.Я., история болезни № 81312. Находился под наблюдением с 1988 г. по поводу склеротической макулодистрофии обоих глаз. Ранее лечился в районной поликлинике, получал сосудорасширяющие средства. Зрение неуклонно снижалось. При первичном осмотре: острота зрения обоих глаз - 0,2, в поле зрения центральные относительные скотомы диаметром  $8-9^\circ$ .

Больной в течение 2-х лет получал систематически курсы антиоксидантной терапии, в результате чего зрительные функции улучшились, стабилизировались.

5 При осмотре 23.02.90г. острота зрения обоих глаз - 0,3, в поле зрения центральные относительные скотомы диаметром  $6^\circ$ . На глазном дне: диспигментация, атрофические очажки в макулярной области. Данные биохимических исследований крови: перекисная резистентность эритроцитов - 12%, содержание малонового диальдегида в эритроцитах - 60 мкмоль/мл; активность глутатионпероксидазы эритроцитов - 31 мкмоль/с/г.

Больному назначен внутрь  $\alpha$ -токоферол ацетат по 50 мг 2 раза в день, аскорутин по 0,1 - 3 раза в день в течение месяца.

20 Через месяц при повторном исследовании установлено: острота зрения обоих глаз повысилась до 0,45, центральные скотомы уменьшились до  $5^\circ$ . Перекисная резистентность эритроцитов - 6%, содержание малонового диальдегида - 53 мкмоль/мл, активность глутатионпероксидазы эритроцитов - 20 мкмоль/с/г.

25 2. Больная Попкова Н.И., история болезни № 85262. Обратилась с жалобами на ухудшение зрения левого глаза 4.10.89г.

30 Острота зрения правого глаза - 1,0, левого - 0,9. Время восстановления остроты зрения после макулярного засвета справа - 19 сек., слева - 197 сек. На глазном дне левого глаза в макулярной области диспигментация, мелкие атрофические очажки, легкий дисковидный отек, на правом глазу - нежная крапчатость в макулярной области. Диагноз: начальная макулодистрофия левого глаза с транссудативной декомпенсацией. Биохимические исследования крови: перекисная резистентность эритроцитов - 9%, содержание малонового диальдегида в эритроцитах - 70 мкмоль/мл, активность глутатионпероксидазы - 25 мкмоль/с/г.

35 40 45 Учитывая повышение содержания малонового диальдегида и нормальные показатели обеспеченности токоферолом, назначены антиоксиданты непрямого действия: внутрь липоевая кислота по 0,025 - 3 раза в день, глутаминовая кислота - по 0,5 х 3 раза в день, метилметионин по 0,1 - 3 раза в день. Через 10 дней отек макулярной области исчез. Через месяц острота зрения левого глаза повысилась до 1,0.

50 55 После курса лечения перекисная резистентность эритроцитов - 5%, содержание в эритроцитах малонового диальдегида - 55 мкмоль/мл, активность глутатионпероксидазы - 27 мкмоль/с/г.

Через 4 месяца зрительные функции сохраняются прежними.

З. Больная Миркаленко Е.А., история болезни № 83895. Наблюдается в течение 2-х лет. Диагноз: начальная склеротическая макулодистрофия обоих глаз. 2-3 раза в год получает курсы антиоксидантной терапии, фотостимуляцию. Острота зрения повысилась на правом глазу с 0,2 до 0,7, на левом – с 1,0 до 1,2. В марте 1990г. обратилась с жалобами на снижение зрения на правом глазу. Острота зрения правого глаза 0,5, левого – 1,0. В поле зрения правого глаза центральная относительная скотома диаметром 8°. На глазном дне правого глаза легкий отек в макулярной области, мелкие атрофичные очажки, левого глаза – нежная крапчатость в макулярной области, диспигментация.

Перекисная резистентность эритроцитов – 14%, содержание малонового диальдегида в эритроцитах – 78 мкмоль/мл, активность глутатионпероксидазы – 12 мкмоль/с/г.

Больной назначен внутрь  $\alpha$ -токоферол по 50 мг – 2 раза в день, аскорутин – по 0,1, липоевая кислота по 0,025, глутаминовая кислота по 0,5, метилметионин по 0,1, настой травы астрагала шерстицветкового по 1 ст.л. 3 раза в день в течение месяца.

Через 15 дней отек в макулярной области правого глаза исчез, острота зрения повысилась до 0,6 – 0,7.

Через 2 мес. острота зрения сохраняется, свежих изменений на глазном дне нет.

Предложенный способ лечения позволяет получить более полный клинико-биохимический эффект, так как применение комплексов природных антиоксидантов проводится дифференцированно в зависимости от состояния антиоксидантной системы у больных дистрофией сетчатки.

Таким образом, заявляемый способ лечения дистрофии сетчатки способствует улучшению и стабилизации зрительных функций глаз у больных дистрофией сетчатки.

#### Ф о р м у л а изобретения

Способ лечения дистрофии сетчатки путем применения антиоксидантов, отличаю-

- 10 щийся тем, что, с целью улучшения и стабилизации зрительных функций, одновременно определяют показатели физиологической антиоксидантной системы: перекисную резистентность эритроцитов, содержание малонового диальдегида, активность глутатионпероксидазы в эритроцитах и плазме крови больных и при возрастании перекисного гемолиза эритроцитов выше 50% от нормы, малонового диальдегида выше 30% от нормы при
- 15 20 нормальных значениях активности глутатионпероксидазы назначают прямые антиоксиданты:  $\alpha$ -токоферол ацетат 100 мг и аскорутин 0,3 г в сутки, а в случае снижения активности глутатионпероксидазы более
- 25 30 35 40 чем на 30% от нормы при возрастании уровня малонового диальдегида выше 30% от нормы и нормальном показателе перекисной резистентности эритроцитов применяют непрямые антиоксиданты в суточной дозе: метилметионин – 0,3 г, липоевая кислота – 0,075, глутаминовая кислота – 1,5 г; при повышении перекисного гемолиза эритроцитов более чем на 50% от нормы, а содержания малонового диальдегида более чем на 30% от нормы и снижения активности глутатионпероксидазы более чем на 30% от нормы назначают комплекс прямых и непрямых антиоксидантов в суточной дозе:  $\alpha$ -токоферол ацетат – 100 мг, аскорутин – 0,3 г, метилметионин – 0,3 г, липоевая кислота – 0,076 г, глутаминовая кислота – 1,5 г и настой астрагала шерстицветкового по 1–2 ст.л. 3 раза в день.

#### Сохранность зрительных функций и состояние ФАС у больных склеротической макулодистрофией при применении комплекса антиоксидантов

Вид лечения	Состояние зрительных функций			Состояние ФАС		Активность глутатион-пероксидазы в эритроцитах, мкмоль/с/г
	улучшение / к-во /	ухудшение глаз, / % /	без изменений	перекисный гемолиз эритроцитов, %	содержание малонового диальдегида в эритроцитах, мкмоль/мл	
Сосудорасширяющие ср-ва	2 (10%)	12 (60%)	6 (30%)	7,8 ± 0,64	71,3 ± 2,91	13,2 ± 1,04

Продолжение таблицы

Вид лечения	Состояние зрительных функций			Состояние ФАС		Активность глутатион-пероксидазы в эритроцитах, мкмоль/с/г
	улучшение / к-во/	ухудшение глаз, / % /	без перемен	перекисный гемолиз эритроцитов, %	содержание малонового диальдегида в эритроцитах, мкмоль/мл	
Вит. Е Комплекс антиоксидантов	10 (50%) 38 (70,3%)	6 (30%) 2 (3,7%)	4 (20%) 14 (26%)	5,3 ± 0,21 4,2 ± 0,17	55,7 ± 1,53 50,2 ± 1,48	21,0 ± 1,12 26,6 ± 1,23

Редактор

Составитель А. Солдатова

Техред М.Моргентал

Корректор И. Шмакова

Заказ 2679

Тираж

Подписьное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР  
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул.Гагарина, 101